《新生抗原药品关键问题的技术考虑（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

（一）起草背景

新生抗原(Neoantigens)是由肿瘤细胞内非同义基因突变、基因重排、翻译后异常修饰等产生的一种特殊的肿瘤特异性抗原，可被主要组织相容性复合体（MHC）分子加工和递呈给 T 细胞，从而激发机体特异性免疫应答。因其仅在肿瘤细胞中表达，具有较强的肿瘤细胞靶向性和免疫原性，被认为是肿瘤免疫治疗的理想靶点。近年来，随着高通量测序（NGS）、生物信息学和人工智能（AI）技术的快速发展与广泛应用，新生抗原药物已成为推动个性化癌症免疫治疗发展的重要方向，具有广阔的应用前景。

目前新生抗原药品有多种技术路线，根据抗原表达和递呈方式，当前研究比较广泛的主要有多肽类、核酸类、细胞类等类型。该类产品的开发涉及肿瘤生物学、基因组学、生物信息学、免疫学等多学科交叉，还涉及高通量测序技术、AI 技术等新方法、新技术的应用，具有研发流程复杂、技术难度高等特

点。近年来，我国新生抗原药品研发日趋活跃，多肽类、核酸类、细胞类等多技术路线产品陆续进入研发和申报阶段。

新生抗原药品的研发链条长、环节多，其安全性和有效性高度依赖于新生抗原预测、筛选与验证以及软件/算法的性能等关键环节的研究质量。目前，国内外均缺乏针对新生抗原药品的系统性、针对性技术要求，业界在样本采集与处理、测序与质控、抗原筛选与鉴定、算法验证与性能评估、数据库与软件/算法变更管理等方面面临较多共性问题。

（二）起草目的

为规范和指导新生抗原药品的研发和注册申报，药审中心结合审评实践经验，针对该类产品研发和申报中反映较为集中的共性问题,在前期调研的基础上,参考国内外相关技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合的原则，起草了本技术要求。本技术要求基于当前的科学认知和研发实践，主要针对该类产品新生抗原预测、筛选与验证、软件/算法的性能评估等关键环节的药学研究，提出一般性技术要求，为药品注册申请人/上市许可持有人提供参考。本技术要求内容不具有强制性，申请人可根据产品特性和具体研究情况酌情参考，也可采用其他有效的研究手段和方法，并提供其合理性依据和说明。

二、起草过程

（一）起草及制修订情况

近年来，随着新生抗原药品研发和申报数量的增加，药审中心相关审评部门结合日常审评工作，持续收集和梳理该类产品研发和申报中的共性问题。根据工作安排，中心于2024年4月启动本技术要求的撰写工作，经前期调研、召开业界和专家座谈会征求意见，结合调研和座谈情况对相关内容进行修改完善，于2026年10月形成《新生抗原药品关键问题的技术考虑（征求意见稿）》。

（二）前期调研情况

起草工作组前期结合日常审评工作经验，对相关企业开展了问卷调查，共收集到近20余份回复；同时，开展现场调研2次，实地走访有关企业，深入了解企业在研发和注册申报中遇到的实际问题和技术需求。在此基础上，工作组系统梳理了国内外新生抗原药品相关技术要求和监管实践，分析了国内该类产品的研发和注册申报情况，并对研发和申报中的共性问题进行了归纳整理，为本技术要求的撰写奠定了基础。

（三）召开业界和专家座谈会情况

撰写过程中，中心组织召开了1次业界和专家座谈会，邀请学术界、工业界等相关领域专家，围绕样本采集与处理、测序及质控、新生抗原筛选与鉴定、算法验证及性能评估、数据

库与软件/算法变更等关键环节的技术考虑进行研讨。结合座谈会意见，工作组对相关内容进行了修改完善。

三、起草思路

本技术要求起草过程中，主要秉持以下思路：

（一）突出问题导向，聚焦共性问题。本技术要求针对新生抗原药品研发链条中的关键环节，以问答形式对业界关注度高、反映较为集中的共性问题提出技术考虑，力求回应业界关切，提供明确、可操作的技术参考。

（二）立足科学认知，保持开放灵活。新生抗原药品涉及多学科交叉，技术路线多样，相关药学研究与评价体系尚处于持续探索和完善过程中。本技术要求基于当前的科学认知和研发实践提出一般性技术要求，同时鼓励申请人结合产品设计和工艺特点，基于“质量源于设计”和“风险评估”等理念开展工艺开发和质量控制研究，采用等效的研究策略和方法。

（三）强化风险理念，实施分级管理。考虑到新生抗原预测流程高度依赖于软件和算法，软件/算法的更新升级与传统药学变更存在较大差异，本技术要求基于“风险分级、科学评估、全程追溯”原则，将预测算法变更分为实质性变更和非实质性变更两类实施分级管理，以平衡技术进步与风险控制。

（四）注重前瞻性与国际协调。本技术要求关注高通量测序、人工智能等新技术应用带来的新问题，参考国内外相关技

术要求和监管实践，为技术发展和认知深化预留空间，相关内容将随着该领域技术的发展适时修订与更新。

四、主要内容

本技术要求包括概述和常见问题与技术要求两部分。概述部分介绍了新生抗原的定义和特点、新生抗原药品的主要技术路线，以及本技术要求的制定背景和定位。常见问题与技术要求部分，按照新生抗原药品研发流程，围绕样本采集及处理、测序及质控要求、新生抗原筛选与鉴定、算法验证及性能评估、数据库与软件/算法变更 5 个方面，以问答形式阐述了 17 个常见问题的技术考虑。各主要方面内容如下：

（一）样本采集及处理方面（3 个问题）。明确了生物样本采集应遵循的法规要求及样本采集、运输、接收和处理全流程的标准化与可追溯要求；针对肿瘤异质性较高的样本，提出多点采样、多区域取样及相应的异质性控制策略；明确了肿瘤组织样本的肿瘤纯度建议要，及低纯度样本的质控考虑。

（二）测序及质控要求方面（5 个问题）。明确了测序样本制备的一般考虑及 FFPE 样本提取前的处理要求；提出了文库制备及质控要求，强调覆盖采集、提取、建库、测序全过程的样本标识与防混淆措施；明确了 WES 测序数据质控要求及三代测序关注点；提出了原始测序数据的质控与预处理要求；对测序机构的资质要求提出了一般考虑。

（三）新生抗原筛选与鉴定方面（6 个问题）。明确了新生抗原筛选与鉴定核心模块的设置、功能及质控要求；提出了突变召出与过滤策略的技术考虑，强调以患者自身配对正常对照样本作为胚系变异过滤的主要依据；明确了 HLA 分型的一般考虑及对 HLA-I 杂合性缺失影响的关注；提出了新生抗原表位预测的一般考虑；明确了候选抗原优先排序标准及针对候选序列潜在安全性风险的负面筛选策略。

（四）算法验证及性能评估方面（2 个问题）。明确了使用公开软件/算法的一般考虑，强调算法性能评估应基于独立于模型训练、调参和优化过程的数据集开展；提出了新生抗原预测算法性能验证的一般要求，明确应包括各模块的单元测试和整体流程的端到端测试，并鼓励结合干实验与湿实验开展算法性能评估。

（五）数据库与软件/算法变更方面（2 个问题）。明确了数据库选择及版本管理的一般考虑，强调用于支持申报的数据库版本应在分析流程建立时予以锁定，变更后需开展变更前后的可比性评估；提出了软件/算法变更分级管理要求，将预测算法变更分为实质性变更和非实质性变更两类，并明确了实质性变更的可比性研究及安全性评估要求。

五、其他需要说明的事项

1.关于本技术要求的适用范围

本技术要求主要针对新生抗原药品新生抗原预测、筛选与验证、软件/算法的性能评估等关键环节的药学研究，提出一般性技术要求，适用于多肽类、核酸类、细胞类等技术路线的新生抗原药品。本技术要求不涉及该类产品的非临床和临床研究要求,相关内容申请人应遵循现行相关法规和指导原则的要求。由于新生抗原药品药学研究技术处于快速发展阶段，对于本技术要求未涵盖的内容，鼓励申请人就具体情况与药审中心沟通交流。

2.关于文件形式和效力

本技术要求以“共性问题与技术要求”问答形式呈现，针对新生抗原药品研发和申报中的常见共性问题提出技术考虑。内容不具有强制性,仅为药品注册申请人/上市许可持有人提供参考。申请人可根据产品特性和具体研究情况酌情参考，也可采用其他有效的研究手段和方法，并提供其合理性依据和说明。

3.关于软件/算法变更的分级管理

新生抗原预测流程的准确性和可靠性对于该类产品的成功至关重要，整个预测流程高度依赖于软件和算法的支持。随着数据积累和技术进步，预测流程中采用的软件、数据库等可能出现更新升级，而传统的药学变更研究思路并不完全适用于软件/算法的更新升级,目前国家也尚未出台软件层面变更管理的指导原则。本技术要求基于“风险分级、科学评估、全程追溯”

原则，指导申请人/持有人建立算法变更控制与管理规程，将预测算法变更分为非实质性变更和实质性变更两类实施分级管理，并针对实质性变更提出了开展回顾性性能验证、代表性历史样本重新分析以及前瞻性湿实验验证等可比性研究要求，同时关注算法升级可能带来的安全性风险。

4.与现有法律法规和指导原则的衔接

本技术要求的起草遵循《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等相关法律法规的要求，涉及的生物样本采集应符合《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》和《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等相关法规的要求。本技术要求与《基因治疗药品范围和归类技术指导原则（2026 年版）》等文件相衔接，新生抗原药品作为先进治疗药品的重要组成部分，其研发和评价将随着我国先进治疗药品监管体系的完善而不断推进。本技术要求与中心已发布的相关技术指导原则相互补充，共同完善先进治疗药品审评技术体系。

5.其他说明

鉴于新生抗原药品的药学研究技术处于快速发展阶段，研发与评价体系亦在持续探索与完善过程中，本技术要求将随着该领域技术的发展、认知的深入和经验的积累适时修订与更新。本文件由药审中心相关审评和管理部门共同讨论制定，旨在为

新生抗原药品的研发和评价提供科学、规范的技术参考，促进该类产品研发和监管水平的持续提升。